BIBLIOTHEEK
ESMUSEUM
AMSTERDAM.
Gen. B.
3598 A

Thesis AMSTERDAM

3598 A
1898

Over de physiologische werking van METHYLNITRAMINE

IN VERBAND MET ZIJN CHEMISCHE SAMENSTELLING.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

DR. C. BELLAAR SPRUYT,

Hoogleeraar in de faculteit der Letteren en Wijsbegeerte,

IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN

op Maandag 19 December 1898, des namiddags te 3½ uur,

in de Aula der UNIVERSITEIT

DOOR

GERARD BELLAAR SPRUYT,

ARTS,

geboren te UTRECHT.

AMSTERDAM,
J. H. DE BUSSY,
1898.

M

LEESMUSEUM
AMSTERDAM.

F.G.KOSTER·BOEKBINDER·
·AMSTERDAM·

Over de physiologische werking van METHYLNITRAMINE IN VERBAND MET ZIJN CHEMISCHE SAMENSTELLING.

Over de physiologische werking van METHYLNITRAMINE

IN VERBAND MET ZIJN CHEMISCHE SAMENSTELLING.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

DR. C. BELLAAR SPRUYT,

Hoogleeraar in de faculteit der Letteren en Wijsbegeerte,

IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN

op Maandag 19 December 1898, des namiddags te 3½ uur,

in de Aula der UNIVERSITEIT

DOOR

GERARD BELLAAR SPRUYT,

ARTS,

geboren te UTRECHT.

AMSTERDAM,
J. H. DE BUSSY,
1898.

M

LEESMUSEUM AMSTERDAM

Aan mijne vrouw.

INHOUD.

Bladz.

INLEIDING 1

HOOFDSTUK I.

Over de physiologische werking van nitrieten.

A. Overzicht der litteratuur 13

B. Opmerkingen naar aanleiding van onze experimenten met nitris natricus. 26

HOOFDSTUK II.

Verslag der gedane experimenten 31

HOOFDSTUK III.

Gevolgtrekkingen uit de genomen proeven . . 52

INLEIDING.

Naar aanleiding van een door Prof. A. P. N. Franchimont geuiten wensch heb ik in het Pathologisch Laboratorium alhier de physiologische werking van het methylnitramine nader onderzocht.

De Leidsche hoogleeraar meende dat een vergelijking van de physiologische werkingen van methylnitramine, van een nitriet en van een nitrolichaam van eenige waarde zou kunnen zijn voor de oplossing van zekere chemische quaestie.

Prof. Stokvis was zoo goed mij de gelegenheid aan te bieden het daartoe noodige onderzoek in zijn laboratorium te verrichten, en — wat meer zegt — mij bij te staan met zijn rijpe ervaring en algemeen bekende hulpvaardigheid. Zonder zijn krachtigen bijstand zou ik in den beperkten tijd, dien ik beschikbaar had, niet licht aan het

einde van mijn taak gekomen zijn. Hij moge zich verzekerd houden van mijn blijvende dankbaarheid.

In deze inleiding zal ik beproeven in het kort een denkbeeld te geven van het scheikundig vraagstuk, dat de aanleiding was tot mijn onderzoek en het plan van dat onderzoek schetsen.

Daarna zal ik in de eerste helft van een eerste hoofdstuk uiteenzetten, wat er in hoofdzaak tot dus verre gevonden werd aangaande de physiologische werking van nitrieten, waarover een uitgebreide litteratuur bestaat. In de tweede helft van dit eerste hoofdstuk zal ik over de physiologische werking van nitris natricus eenige opmerkingen mededeelen, waartoe mijne experimenten met nitrieten aanleiding gaven. Nadat ik in een tweede hoofdstuk een kort verslag heb gegeven van mijne experimenten met methylnitramine, enz., zal ik ten slotte daaruit enkele conclusies afleiden, die betrekking hebben op het vraagstuk, ter wille waarvan zij gedaan werden.

Sedert jaren houdt prof. Franchimont zich bezig met het onderzoek van de eigenschappen der nitraminen, eene klasse van lichamen, wier chemische constitutie ook thans nog niet met zekerheid bekend is. Van de uitvoerige litteratuur over dit onderwerp zal ik hier

alleen datgene mededeelen, wat mij onmisbaar schijnt om de beteekenis van mijn onderzoek uit een scheikundig oogpunt te verstaan.

In Juni 1856 verkreeg FRANKLAND uit stikstofoxyde (NO) en zinkaethyl ($Zn\,[C_2\,H_5]_2$), en evenzoo uit stikstofoxyde en zinkmethyl ($Zn\,[C\,H_3]_2$) na behandeling met water, zinkderivaten van zuren, die hij dinitroaethyl- en dinitromethylzuur noemde. De empirische formule van het zinkzout dezer zuren was $Zn\,(N_2\,O_2\,C_2\,H_5)_2$ en $Zn\,(N_2\,O_2\,C\,H_3)_2$. Het gelukte hem niet de correspondeerende zuren:

$$\text{Dinitroaethylzuur } H\,(N_2\,O_2\,C_2\,H_5)$$

$$\text{Dinitromethylzuur } H\,(N_2\,O_2\,C\,H_3)$$

te isoleeren. Wat de constitutie dezer zuren betreft, daarover kon FRANKLAND slechts gissingen mededeelen, die hij zelf niet eens voor waarschijnlijk hield.

ZUCKSCHWERDT, die in 1874 in het laboratorium van WISLICENUS deze zinkzouten bereidde en aan reduceerende invloeden blootstelde (natriumamalgama en zinkpoeder in kaliloog) verkreeg daarbij de aminen ($NH_2\,[C_n\,H_{2n+1}]$) en ammoniak. Daaruit leidde hij af, dat de alkylgroep $C_n\,H_{2n+1}$ niet gebonden is aan zuurstof, zoodat de constitutieformule

$$OH-N{=}N-O-\;C_n\,H_{2n+1}$$

niet in aanmerking kan komen. Men heeft volgens hem te kiezen tusschen de formules

$$OH- \underset{\backslash O /}{N\text{-}N} - C_n H_{2n+1}, \text{ en}$$

$$OH-\underset{\underset{NO}{|}}{N}- C_n H_{2n+1}$$

Nadat Zorn in 1882 op grond van proeven over de werking van alcoholische kalioplossing op dezelfde zouten had uiteengezet, dat de formule van het dinitromethylzuur van Frankland waarschijnlijk zou zijn

$$H-\underset{\underset{NO_2}{|}}{N}- CH_3$$

bereidde Franchimont in 1887, door salpeterzuur te laten inwerken op alkylurethanen of alkyloxamiden, lichamen, die dezelfde empirische formule hadden als de nog steeds niet geïsoleerde dinitroalkylzuren van Frankland.

Bij een onderzoek, door Franchimont gezamenlijk met Klobbie ingesteld, gelukte het een lichaam af te scheiden van de empirische formule H (N_2 O_2 CH_3), dat aanmerkelijk bleek te verschillen van het daarmede isomeere dinitromethylzuur van Frankland en dat door Franchimont methylnitramine genoemd werd. Hij beschrijft het [1]) als

[1]) Recueil des Travaux chimiques des Pays-Bas XII pag. 330—333, aan welk artikel ook de bovenstaande mededeelingen over de onderzoekingen van Frankland, Zuckschwerdt en Zorn ontleend zijn.

een in vrijen staat zeer bestendig lichaam met de eigenschappen van een zuur, dat bijv. de carbonaten op de wijze van zuren ontleedt.

„Het kristalliseert in den vorm van zeer groote prismatische kristallen. Zijn bereidingswijze, zijn overgang in dimethylnitramine, de reductie van dit lichaam tot dimethylhydrazine en sommige van zijn eigenschappen lieten geen twijfel over aangaande zijn chemische structuur, altijd in de onderstelling dat geen intramoleculaire verplaatsing der atomen had plaats gevonden."

De door Franchimont en Klobbie voorgestelde formule was

$$H-N(NO_2)-CH_3$$

d. w. z. de formule door Zorn aan het dinitromethylzuur gegeven.

Dat deze twee lichamen, methylnitramine en dinitromethylzuur niet identisch zijn, volgt reeds uit het bovenstaande, maar werd nog opzettelijk aangetoond door een vergelijkend onderzoek van Franchimont en van Erp over het gedrag van de zinkzouten van methylnitramine en van dinitromethylzuur tegenover verdund zwavelzuur, waarvan in dezelfde verhandeling, gedateerd Leiden, December 1893, een kort bericht wordt gegeven.

In 1894 en 1895 verschenen in de *Berichte der Deutschen*

Chemischen Gesellschaft [1]) drie verhandelingen van WILHELM TRAUBE te Berlijn, waarin deze geleerde mededeelt, dat hij door de werking van stikstofoxyd op een alcoholische oplossing van natriumaceetazijnaether en natriumaethylaat, en evenzoo door de werking van stikstofoxyde op monoketonen tal van lichamen verkregen heeft, die de empirische samenstelling hebben van FRANCHIMONT's nitraminen, maar die veeleer tot de klasse van FRANKLAND's dinitroalkylzuren behooren. TRAUBE noemt ze isonitraminen en leidt uit verschillende beschouwingen af, dat hunne constitutieformule waarschijnlijk is

$$R - \overset{\backslash O /}{N-N} - OH$$

waarin R een radicaal voorstelt, dat een H van het isonitramin vervangt [2]).

Sinds 1896 heeft A. HANTZSCH te Würzburg de nitraminen bestudeerd, die hij bereidde volgens een der door FRANCHIMONT aangegeven methoden [3]). Uit zijn onderzoek leidt hij o. a. af, dat de groep $\overset{\backslash O /}{N-N} - OH$ die TRAUBE in zijn isonitraminen aanneemt, in de nitraminen zelf

[1]) t. a. p. Bd. 27 pag. 1507 vlg., Bd. 28 pag. 1785 vlg., pag. 2297 vlg.

[2]) t a. p. Bd. 28, pag. 2299.

[3]) Zie o. a. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellschaft, Bd. 29, pag. 1680 vlg.

aanwezig zou zijn, zoodat deze eigenlijk ten onrechte nitraminen zouden heeten, en veeleer hydroxyldiazoöxyverbindingen zouden zijn.

Op deze bedenkingen heeft de Leidsche hoogleeraar geantwoord in eene bijdrage in de Koninklijke Akademie van Wetenschappen van Febr. 1897 [1]).

Hantzsch neemt aan dat de door hem verkozen groepeering, die de groep OH bevat, de eenig stabiele is, en daarentegen de groepeering volgens de formule van Franchimont zoo onbestendig, dat zij zich spontaan omzet in de groepeering met de OH groep. Hij meent voorts dat het methylnitramin een zuur is, waaruit volgens hem voortvloeit dat de door metalen verplaatsbare waterstof niet aan de stikstof gebonden kan zijn.

Nieuwe onderzoekingen van Franchimont hebben het reeds vroeger door dezen verkregen resultaat, dat methylnitramine een zuur karakter heeft, bevestigd. „Door onderzoek is mij gebleken", zegt Franchimont, „dat methylnitramine koolzuur, cyaanwaterstof, cyaanzuur, zwavelwaterstof, zwavelig zuur, salpeterig zuur uit hunne zouten vrij maakt, op lakmoes als een zuur reageert en

---

[1]) Verslagen van de gewone vergaderingen der wis- en natuurkundige Afdeeling van 30 Mei 1896 tot 21 April 1897, Deel V, blz. 364–368.

zich direct met ammoniak vereenigt" [1]). „Hieruit volgt" — zoo gaat hij voort — „het zure karakter van het methylnitramine, maar niet de aanwezigheid daarin van de groep OH" [2]).

Daarop volgt in zijne bijdrage de vermelding van vele feiten en beschouwingen, die strekken moeten om de, door hem sinds jaren verdedigde, formule

$$CH_3-N(H)-NO_2$$

te handhaven, waarbij o. a. de mogelijkheid ter sprake komt van intramoleculaire verplaatsing van het aan stikstof gebonden waterstofatoom, dat daarbij in de nabijheid der zuurstof komende, daaraan voor een oogenblik zoogenaamd gebonden worden en aan het nitramine een zuurkarakter mededeelen zal; de mogelijkheid dat verschillende binding in het radicaal NO_2 (namelijk $N\overset{O}{\leqslant}_{O}$, of wel cyclisch $N\overset{O}{\underset{O}{<}}$) de verklaring zou geven van de uiteenloopende reacties der nitraminen; en andere beschouwingen en resultaten van proefnemingen, die m. i. hier ter plaatse achterwege kunnen blijven.

Uit het voorgaande zal het toch duidelijk zijn dat een

[1]) t. a. p. blz. 366.

[2]) t. a. p. blz. 366.

onderzoek naar de physiologische werking van nitramine van eenige waarde kan zijn voor de oplossing der moeielijke chemische quaestie, door FRANCHIMONT behandeld.

Heeft HANTZSCH gelijk, dan is het waarschijnlijk, dat de physiologische werking van een nitramine geen overeenkomst zal vertoonen met die van een echt nitrolichaam, waarin de groep NO_2, hetzij dan als $N\overset{O}{\underset{O}{\rightleftharpoons}}$ of als $N\overset{O}{\underset{O}{<}}$, voorkomt, maar veeleer met die van een nitriet, waarin de groep O=N—O—H (met de waterstof door een metaal gesubstitueerd) aanwezig is. Is daarentegen de oorspronkelijk door FRANCHIMONT voorgestelde formule de juiste, dan is het onwaarschijnlijk dat de physiologische werking van een nitramine overeenkomst zou vertoonen met die van het geheel anders geconstitueerde nitriet, maar is er veeleer overeenstemming met de physiologische werking der nitrolichamen te verwachten.

Op deze overweging berust het plan van mijn onderzoek. Prof. FRANCHIMONT stelde een ruime hoeveelheid methylnitramine te onzer beschikking, een witte kristallijne stof, zeer gemakkelijk oplosbaar in water en sterk zuur reageerend.

Proeven werden genomen met:

1° een oplossing van methylnitramine, die door $^1/_{10}$ normaal natronloog was geneutraliseerd;

2° een oplossing van nitris natricus;

3° nitromethaan.

Wij experimenteerden opzettelijk met nitris natricus, omdat dit een der eenvoudigste nitrieten is, en het natrium in de verbinding geen werking heeft, en wij alleen de zuivere nitriet-werking wenschten te kennen.

Onze bedoeling was van al de drie lichamen, methylnitramine, salpeterigzuur, nitromethaan het natriumzout te nemen. Bij nitromethaan stuitten wij op moeilijkheden. Nitromethaan is een vloeistof, zwaarder dan water, die zich, evenmin als olie, met water laat mengen. Het natriumzout van nitromethaan is zeer ontplofbaar, zoodat Prof. Stokvis het minder gewenscht achtte met een zoo gevaarlijke stof experimenten te nemen in een laboratorium, dat zich in het Binnengasthuis bevindt.

De proeven met nitromethaan moesten daarom op een enkele na achterwege blijven. In deze leemte wordt gelukkig ten deele voorzien door de uitkomsten, die Schadow heeft gepubliceerd over de physiologische werking van amylnitriet en het daarmede isomeere nitropentaan [1]). Dit laatste is toch een echt nitrolichaam met de formule $C_5 H_{11} NO_2$; daarbij behoorende tot dezelfde reeks $C_n H_{2n+1} NO_2$ als nitromethaan.

---

[1]) Archiv für experimentelle Pathologie VI pag 192.

Het scheen mij daarom geoorloofd, nu ons eigen onderzoek der physiologische werking van nitromethaan zich tot een enkele proef moest bepalen, de resultaten van SCHADOW te gebruiken, in plaats van die der, onder de bestaande omstandigheden, onmogelijk gebleken proeven met nitromethaan.

Onze proeven hadden betrekking op de elementaire werking der onderzochte stoffen op bloed, en op hun physiologische werking bij kikvorschen en konijnen. Bij kikvorschen gingen wij hunne werking na op het geïsoleerde, vrij kloppende hart, door ze op te lossen in het bloed, dat door het hart stroomde. Met het oog op hunne algemeene werking spoten wij ze bij kikvorschen subcutaan en bij konijnen intraveneus in.

Voordat wij overgaan tot de beschrijving der proeven, geven wij een overzicht van wat tot dusver bekend is aangaande de physiologische werking van nitrieten, een onderwerp, dat vrij dikwijls experimenteel behandeld werd, maar lang niet in alle gevallen tot betrouwbare uitkomsten heeft gevoerd.

Aan het slot van deze inleiding wil ik met een enkel woord opmerken, dat het chemische vraagstuk, ook nadat ik het in den zomer van 1897 bestudeerde, voor zoover

dat aan een leek in de scheikunde mogelijk is, het onderwerp geweest is van velerlei onderzoek.

O. a. werden door DEGNER en VON PECHMANN in Bd. 30 van de *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* over de verhouding van diazomethaan tegenover nitramine resultaten en beschouwingen medegedeeld, waaruit FRANCHIMONT argumenten voor zijn stelling kon ontleenen; terwijl BRÜHL in het *Zeitschrift für physikalische Chemie* Bd. XXV (1898) een vervolg leverde op zijne „Spektrochemie des Stickstoffs", waarin hij ook uitvoerig over de constitutie der nitraminen handelt [1]). Het kwam mij niet wenschelijk voor mijn overzicht der chemische litteratuur over de nitraminen uit te breiden, door ook over de uitkomsten en beschouwingen van deze geleerden te handelen. Ik bepaal mij daarom tot de bovenstaande vermelding van de plaats, waar de belangstellende lezer die vinden kan.

[1]) t. a. p. bl. 613—629.

HOOFDSTUK I.

Over de physiologische werking van nitrieten.

A. Overzicht der litteratuur.

Sedert GUTHRIE [1]) in 1859 voor het eerst de werking van amylnitriet op zich zelf constateerde, hebben tal van physiologen en medici daar hun aandacht aan gewijd. GUTHRIE bemerkte polsversnelling en rood worden van het gelaat.

Eenige jaren later meende RICHARDSON [2]), dat amylnitriet de zenuwen van de peripherie af naar het centrum toe verlamde, de contractiliteit van de spieren verminderde en verwijding van de capillairen in het zwemvlies van den kikvorsch teweegbracht. Experimenteele bewijzen voor dit gevoelen werden door hem niet gegeven.

LAUDER BRUNTON [3]) deed in 1869 een onderzoek naar de

[1]) The quarterly Journal of the Chemical Society of London XI 1859.

[2]) The medical Times and Gaz. 1863 Sept. 26.

[3]) Berichten der mathem. phys. Classe der Königl. Sächs. Gesellschaft der Wissenschaften 1869.

werking van amylnitriet op den bloedstroom. Dit is het eerste systematische experimenteele onderzoek over dit onderwerp. Daarbij liet Brunton getracheotomiseerde konijnen amylnitriet inademen. Brunton zag constant een belangrijke daling van den bloeddruk, zonder vermeerdering of vermindering van het aantal hartslagen, met krampen in romp en extremiteiten. Daarna deed hij proeven met gecurariseerde konijnen, waarbij hij eveneens een belangrijke daling van den bloeddruk waarnam, zoodra amylnitriet door deze dieren werd ingeademd.

Die daling van den bloeddruk moest afhankelijk zijn òf van verminderde hartswerking, òf van verminderden weerstand in het bloedvatenstelsel. Voor dit laatste sprak het rood worden van het gelaat.

Wanneer bij gecurariseerde konijnen het halsmerg werd doorsneden en daarmee, zooals Brunton meende, de vaten van hun innervatiecentrum beroofd werden, zag hij desniettemin een belangrijke daling van den bloeddruk.

Brunton besloot hieruit, dat amyl-nitriet verlammend werkt op de vaten zelf, hetzij op de spieren van den vaatwand, hetzij op de einden van de zenuwen in den vaatwand.

Uit inhalatieproeven, waarbij de buikaorta zoo hoog mogelijk werd dicht gedrukt, bleek dat de daling van den bloeddruk onafhankelijk is van verminderde hartswerking.

Bij dichtgedrukte aorta zou de daardoor verhoogde bloeddruk moeten dalen, wanneer het gif verlammend op het hart werkte. Dit was niet het geval.

Uit denzelfden tijd dateert een uitvoerige verhandeling van A. GAMGEE [1]), denzelfden die BRUNTON aangespoord had tot het doen van zijn onderzoekingen.

GAMGEE bestudeerde de werking van verschillende nitrieten op bloed en gaf een belangrijke bijdrage tot de kennis van de nitrietwerking. Hij kwam tot de volgende conclusies:

1°. De nitrieten hebben een bepaalde werking op bloed, zoowel op de kleur als op het spectrum van het bloed, blijkbaar ten gevolge van een chemische verandering van de kleurstof. Het bloed wordt chocoladebruin van kleur;

2°. De samenstelling van de kleurstof van het bloed wordt daardoor niet belangrijk veranderd, daar de inwerking van reduceerende stoffen voldoende is, om alle verandering te doen verdwijnen;

3°. In de verbinding van de bloedkleurstof met de nitrieten is de niet vast gebonden zuurstof van het bloed niet uitgedreven, integendeel schijnt het toevoegen van nitriet de zuurstof zoo vast te binden, dat noch kooloxyd, noch het vacuum haar kunnen losmaken.

---

[1]) On the action of nitrites on blood. Transact. Royal Society, London, 7 Mei 1868 (niet *Edinburg*, zooals ik overal geciteerd vond.)

Gamgee deed zijne proeven met organische en anorganische nitrieten en kwam tot de conclusie dat alle nitrieten dezelfde werking hebben op bloedkleurstof.

Deze beide eerste onderzoekers hebben de voornaamste werkingen van de nitrieten vastgesteld; Gamgee de vorming van methaemoglobine in het bloed, al wist hij dan ook nog niet dat de stof, die bij de verkleuring ontstaat, de methaemoglobine was, en Brunton de verwijding van de bloedvaten en de verlaging van den bloeddruk. Deze nitrietwerkingen zijn telkens weder opnieuw geconstateerd en hebben alle critiek doorstaan.

Wat de vorming van methaemoglobine betreft, daarover zijn in 1876 door Jolyet en Regnard [1]) onderzoekingen gepubliceerd. Zij waren onbekend met de onderzoekingen van Gamgee en vonden eveneens een bloedverandering, die de ademhalingsstoornissen verklaarde. Zij toonden aan dat honden, na inademing van amylnitriet in een hoeveelheid, zooals die therapeutisch bij menschen wordt aangewend, een derde minder zuurstof opnamen dan vroeger, in weerwil van een versnelde ademhaling, en dat hun arterieel bloed de helft minder zuurstof bevatte dan het normale. Zij vermelden tevens dat alle nitrieten dezelfde werking op bloed hebben.

[1]) Sur les modifications etc. du sang par les inhalations du nitrite d'amyle. Gaz. med. de Paris 1876.

Naar aanleiding van deze onderzoekingen van JOLYET en REGNARD, onderzocht ook GIACOSA [1]) de veranderingen, die de bloedkleurstof onder den invloed van nitrieten ondergaat Hij vond dat de verandering van het bloed, waardoor het een chocolade-kleur aanneemt, afhankelijk is van de vorming van methaemoglobine, een lichaam, dat HOPPE SEYLER [2]) kort geleden had beschreven. Ook GIACOSA was onbekend met de onderzoekingen van GAMGEE.

In 1887 constateerden KOBERT [3]) en zijne leerlingen dat er tusschen de methaemoglobinevorming en de verwijding van de vaten een direct verband bestond, daar alle stoffen, die methaemoglobine vormen, ook de vaten verwijden, zooals uit tal van proeven bleek, waarbij een orgaan of lichaamsdeel door bloed werd doorstroomd. Zij maakten bij hun proeven gebruik van zoogenaamde overlevende organen: nieren, milt, lever, een poot, darm en uterus van honden, konijnen, paarden, schapen enz., welke organen dadelijk na het slachten met het bloed van hetzelfde dier uren lang werden doorstroomd.

Interessante doorstroomingsproeven zijn genomen door

---

1) HOPPE SEYLER's Zeitschr. f. physiol. Chem. 1879 III 54.

2) HOPPE SEYLER's Zeitschr. f. physiol. Chem 1879 II. 152.

3) Vergelijk: 1°. Ueber die Beeinflüssung der peripheren Gefässen durch pharmak. Agenten. Archiv. f. exper. Pathol. u. Pharmakologie XXII.

2°. Lehrbuch der Intoxicationen 1893, bl. 494.

Alexander Paldrock [1]) uit Dorpat, waarbij onder meer de bloedvaten verwijdende werking van amylnitriet wordt geconstateerd.

Haldane, Makgill en Mavrogordato [2]) vonden, dat de nitrieten de oxyhaemoglobine niet veranderden in methaemoglobine alleen, maar dat er een mengsel ontstaat van methaemoglobine en stikstofoxyd-haemoglobine. Amylnitriet in overmaat schijnt photo-methaemoglobine te vormen.

Verder constateerden zij, dat warmbloedige dieren alleen stierven door de werking van de nitrieten op het bloed en den daardoor ontstaanden ademnood, hoewel de nitrieten voor alle weefsels vergiften zijn. Zij kwamen tot deze conclusie, omdat nitrietdoses, die bij het verblijf der proefdieren in de lucht letaal werken, in zuurstof onder hoogen druk verdragen werden, en zich bij langer verblijf in zuurstof de normale toestand van het bloed weder herstelde. Bovendien vonden zij groote overeenkomst tusschen de vergiftiging door nitriet en die door kooloxydgas.

Tot zoover over de veranderingen van het bloed, die door alle onderzoekers zijn geconstateerd.

---

[1]) Arbeiten des pharmakol. Instit. zu Dorpat, 1896.

[2]) Journal of physiol. 20. 18. Referaat in Jahresberichten über die Fortschritten der Thierchemie 1897.

De proeven van BRUNTON hebben tal van andere proeven uitgelokt, bij welke allen de vaatverwijding en de verlaging van den bloeddruk geconstateerd werden[1]). Maar een groote strijd ontstond over het aangrijpingspunt van de werking en eveneens over de werking op de polsfrequentie en de ademhaling.

Toen GOLTZ, SCHLESINGER en VULPIAN het bestaan aantoonden van vasomotorische centra in het ruggemerg, verviel de bewijsvoering van BRUNTON, die meende dat bij konijnen, wier halsmerg was doorgesneden, de vaten zonder centrale innervatie zouden zijn.

BERNHEIM [2]) zag de door amylnitriet verwijde vaten weder nauw worden, wanneer de vasomotorische zenuwstammen werden geprikkeld, wat volgens hem niet zou kunnen gebeuren, wanneer de vaten verlamd waren.

Volgens PICK [3]) bewijst dit alleen, dat de electrische prikkel sterker is dan de verlammende werking van het amylnitriet. PICK verdedigt de opvatting van BRUNTON, ook omdat hij evenals WOOD [4]) vond, dat amylnitriet een direct

---

[1]) EULENBURG en GUTTMAN (Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv 1873) zagen geen verwijding van de bloedvaten en zagen evenmin werking op pols en ademhaling, reden waarom FILEHNE meent, dat de proefdieren bij hun experimenten niets van het vergif hebben binnengekregen. (Pflueger's Archiv. 1874 pag. 478)

[2]) PFLUEGER'S Archiv. Band VIII pag. 253.

[3]) PICK. Ueber das Amyln. u. s. therap. Anw. Inaug.-Diss. Bonn. 1874.

[4]) WOOD, Americ.-Journal of the Med. Science, 1871 52 en 23.

spiervergif is. Maar al is amylnitriet, in groote hoeveelheid aangewend, een spiervergif voor dwarsgestreepte spiervezels, daaruit volgt nog niet, dat dit ook geldt voor gladde spiervezels en voor de hoeveelheid, waarin het wordt geinhaleerd.

Filehne [1]) kwam op grond van zijn proeven tot het besluit dat amylnitriet een centraal werkend vergif is. Hij sneed bij een konijn één sympathicus door, waarop aan die zijde het oor duidelijk rood gekleurd wordt. Wanneer nu, na electrische prikkeling van den sympathicusstam het oor weder normaal geworden was, liet hij het dier amylnitriet inademen en zag nu alleen het oor aan de zijde, waar de sympathicus *niet* is doorgesneden, rood worden. Dus centrale werking, wanneer ten minste de nervi depressores niet worden geprikkeld. Uit een proef, genomen om te onderzoeken, of dit al dan niet het geval was, bleek hem, dat zij niet werden geprikkeld.

Dugau [2]) deed een dergelijke proef als Filehne. Hij legde beide submaxillaire speekselklieren bij een konijn bloot; doorsneed daarna aan de eene zijde de chorda tympani en vond daarna bij inademing van amylnitriet aan beide zijden gelijke werking. Hieruit besluit hij tot een periphere

[1]) Pflueger's Archiv 1874, pag. 470.

[2]) Dictionnaire de physiologie par Charles Richet.

werking van het vergif. Dugau sluit reflexwerking echter niet geheel uit.

Binz [1]) leidde uit zijne proeven het bestaan af van een periphere en van een centrale werking op de zenuwuiteinden. Hij onderbond de eene arteria femoralis van een kikvorsch en zag nu dat de nervus ischiadicus aan die zijde langer prikkelbaar blijft dan aan den anderen kant. Het bloed voert dus het gif direct naar de zenuwuiteinden. Bij een ander dier werd de arterie intact gelaten en de ischiadicus doorgesneden. Nu bleef het periphere einde van de doorgesneden zenuw langer prikkelbaar dan de niet doorgesneden zenuw aan de andere zijde. Derhalve moet er ook een werking aanwezig zijn die van het centrum uitgaat.

De hierboven vermelde doorstroomingsproeven van Kobert doen besluiten tot het bestaan van een periphere werking. Bij geisoleerde organen kan van een centrale werking natuurlijk geen sprake zijn.

Wat de werking van amylnitriet op het hart betreft, ook daarover zijn de waarnemingen lang niet in alle opzichten overeenstemmend. Guthrie constateerde, gelijk ons hierboven (blz. 13) bleek, bij zich zelf versnelling van den pols. Van alle zijden is deze werking van amylnitriet

[1]) Ueber einige neue Wirkungen des Natriumnitrits. Archiv. f. exp. Path. und Pharmak. XIII pag. 133.

op den polsslag bij den mensch bevestigd. Maar ten aanzien van de werking op den polsslag van dieren zijn de uitkomsten zeer verschillend. Wood, Amy-Droz en Pick vonden dat amylnitriet bij den hond evenals bij den mensch polsversnelling teweeg brengt. Maar Lauder Brunton en Eulenburg en Guttman zagen bij het konijnenhart geen versnelling.

Pick kon ook bij het kikvorschhart geen versnelling waarnemen.

Filehne zag daarentegen bij konijnen steeds versnelling, maar bij kikvorschen nooit. Filehne en Pick zagen een langzaam minder worden van de hartslagen in aantal en in kracht. Een betere hartswerking zagen zij nooit.

Mayer en Friedrich [1]) zagen evenals Filehne een verschil in de werking van kleine en grootere doses. Kleine doses zouden een versnelling teweeg brengen; groote doses eerst een versnelling, daarna een verlangzaming van den hartslag.

Reichert [2]) heeft beweerd dat amylnitriet een stimulans zou zijn voor het hart, wat Leech [2]) aanleiding gaf de zaak nog eens nader te onderzoeken. Een werkelijke

---

[1]) Archiv. f. exp. Path u. Therap. 1876 V pag. 55.

[2]) Lancet 1 July 1893. Leech: The Croonian Lectures on the pharmacologic action and therapeutic uses of the nitrites and allied compounds.

verbetering van de hartswerking kon hij nooit waarnemen. Wel zag hij zoowel bij konijnen als bij kikvorschen een versnelling van den pols.

Marshall [1]) zegt dat de nitrieten een deprimeerenden invloed op het hart hebben. Bij kikvorschen veroorzaken zij een vermeerdering van het aantal slagen, maar met vermindering in hoogte van de curve. Bij konijnen werd bij injectie van natriumnitriet geen effect op het aantal hartslagen gezien. Dit is dus vrij wel het omgekeerde van datgene wat Filehne en Pick uit hunne proeven afleidden.

F. Winkler [2]), de laatste die zijn onderzoekingen over dit onderwerp gepubliceerd heeft, komt dan ook aan het eind van zijn litteratuur-overzicht tot de conclusie, dat er weinig zekers bekend is over de werking van amylnitriet op het hart. Hij zelf geeft een uitvoerige studie over de hartswerking, waaruit hij het besluit trekt, dat kleine doses de hartswerking verbeteren, terwijl groote doses het hart verzwakken.

Alle schrijvers zijn daarentegen eenstemmig over de werking op de ademhaling. Zij zagen bij hun experimenten de ademhaling eerst sneller, en daarna langzaam

[1]) On the antagonistic action of digitalis and the members of the nitrite group (Journal of physiol. 22 1897).

[2]) Zeitschrift für klinischen Medicin 1898.

en oppervlakkig worden met groote pauzen. Zooals vermeld is, schrijven HALDANE, MAKGILL en MAVROGORDATO de werking toe aan de vorming van methaemoglobine. BRUNTON zag constant krampen optreden in den loop van de „nitrietvergiftiging". BINZ zegt dat de dieren gewoonlijk bezwijken zonder krampen, omdat de zenuwbanen al te zeer verlamd zijn om kramp van groote spiergroepen te doen optreden. MASOIN [1]) vermeldt dat kikvorschen en konijnen bij nitrietvergiftiging zonder krampen sterven. De meeste schrijvers zwijgen over deze verschijnselen, omdat zij proeven deden alleen ter bepaling van de werking op het hart.

Over den invloed op de nieren, bepaaldelijk over de vraag, of de hoeveelheid afgescheiden urine vermeerderd wordt, zijn vele waarnemingen gedaan. Sommige proefnemers zagen vermeerdering [2]), andere [3]) vermindering, velen geen invloed op de nierafscheiding.

Uit het boven gegeven litteratuur-overzicht blijkt dat de nitrietwerking nog steeds niet in allen deele is vast-

---

[1]) Contribution à l'étude des substances methaemoglobinisantes par P. MASOIN, assistant à l'université de Gand 1898.

[2]) MURRELL. Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris 1882. DANA. New York medical Journal 1886, pag. 220.

[3]) LEECH. l. c.
ROSBACH. Berl. klin. Woch. 1885, 33.

gesteld. Toch kan men een zeker aantal uitkomsten noemen, ten aanzien van welke voldoende overeenstemming verkregen werd. Terwijl de verschillende proefnemers hun experimenten namen, de meesten met amylnitriet, dat — gelijk bekend is — moeilijk zuiver te verkrijgen is, anderen met aethylnitriet, nog anderen met nitrieten van alkaliën, kon bij alle experimenten het volgende geconstateerd worden:

Vast staat dat het bloed door de nitrieten wordt veranderd doordien de oxyhaemoglobine wordt omgezet in methaemoglobine.

Vast staat dat de bloedvaten verwijd en de bloeddruk verlaagd worden.

Vast staat dat nitrieten in groote doses en langdurig inwerkend een slechten invloed hebben op de hartswerking.

Vast staat dat de ademhaling eerst versneld en daarna verlangzaamd wordt.

Bij onze vergelijkende proeven over de werking van nitris natricus en natriummethylnitramine hebben wij dus in hoofdzaak daarop te letten.

B. Opmerkingen naar aanleiding van onze experimenten met nitris natricus.

Onze proeven met nitris natricus geven ons aanleiding tot enkele opmerkingen, daar de resultaten niet in alle opzichten in overeenstemming zijn met vele andere proeven over de werking van alkali-nitrieten. Voor de beantwoording der vraag, die mij aanleiding gaf tot dit onderzoek, is dit van geen belang, daar alle schrijvers het eens zijn over het ontstaan der volgende verschijnselen bij de werking van nitris natricus: de vorming van methaemoglobine, de daling van den bloeddruk, het verminderen van de werking van het kikvorschhart en het optreden van paralyse en ademnood bij kikvorschen. Daar mijn uitkomsten echter voor andere quaesties van waarde kunnen zijn, acht ik het de moeite waard ze hier kortelijk te vermelden.

Wat de subcutane injectie van alkali-nitrieten bij kikvorschen betreft, zoo wordt door Binz van twee groepen van verschijnselen gesproken: 1e van een narcotiseerende werking en 2e van de werking afhankelijk van de vorming van methaemoglobine. Binz zegt: „Es ist unmöglich sich ein reineres Bild von einfacher Gehirnnarcose vorzuführen als ein solcher Frosch in 8 - 10 Minuten darbietet". Wij

zagen wel na eenigen tijd paralyse van spier- en zenuwstelsel optreden en kunnen dus het bestaan van die narcotiseerende werking niet geheel ontkennen; maar toch had het beeld dat de kikvorschen aanboden onzes inziens zeer weinig van „eine einfache Gehirnnarcose", zooals chloroform of aether die zouden geven.

Zooals uit het vorig hoofdstuk blijkt, bestaat er groot verschil van meening over de werking van nitrieten op het kikvorsch-hart. Terwijl Leech en Marshall een vermeerdering van het aantal contracties waarnamen, zagen Pick en Filehne die vermeerdering niet.

Wij constateerden bij vele der proeven, die in het volgend hoofdstuk nader beschreven zullen worden, een duidelijke vermindering van het aantal slagen. Daartegenover staan andere, waar wij een versnelling van den hartslag zagen ontstaan bij het doorstroomen van met nitris natricus vergiftigd bloed. Bij een derde rubriek van proeven was was geen invloed op de hartsfrequentie merkbaar. Wij hebben zeer talrijke proeven met het geïsoleerde kikvorschhart genomen, omdat wij telkens verschijnselen waarnamen, die later bleken niet van den aard van het bloedmengsel afhankelijk te zijn, maar van den toestand van het hart. Eerst meenden wij dat de meer of mindere verschheid van het gebruikte bloed (wij gebruikten het bloed van

één dier gewoonlijk drie dagen na elkaar) van invloed zou kunnen zijn, maar het bleek ons dat die omstandigheid geen invloed uitoefende. Elk hartje bleek een individu op zich zelf te zijn met groot verschil in prikkelbaarheid. Derhalve is bij de beoordeeling van het resultaat van de proeven groote voorzichtigheid noodig. Alleen wanneer een verschijnsel constant optreedt bij vele kikvorsch-harten, kunnen daaruit conclusies getrokken worden.

Van een stimuleerende werking op het hart hebben wij niets kunnen waarnemen. Reichert en Pick vermelden deze werking. Leech verrichte over dit punt een speciaal onderzoek, omdat de nitrieten werden aanbevolen als ware stimulantia voor het hart in gevallen van syncope, hartzwakte door chloroform en andere dergelijke toestanden. Onze curven vertoonen alleen een langzaam toenemende vermindering van de werking van het hart. De curven worden geregeld minder hoog. Leech kwam tot hetzelfde resultaat.

Bij konijnen zagen wij geen invloed van alkali-nitrieten op de vermeerdering of vermindering van het aantal polsslagen. De hartslagen zijn in de curven duidelijk aangeteekend en goed telbaar. De proeven van Marshall bevestigen deze waarneming. Hij zegt: „In rabbits the injection of sodium nitrite or nitroglycerine produced no

appreciable effect on the number of the heartbeats". Ook LAUDER BRUNTON, evenals EULENBURG en GUTTMANN, zagen geen invloed op het aantal hartslagen. FILEHNE zag daarentegen een belangrijke versnelling.

Daling van den bloeddruk werd constant waargenomen.

Bij toediening van kleine doses zagen wij steeds eerst een versnelling en daarna een vertraging van de ademhaling optreden. Deze vertraging nam langzamerhand toe. Bij groote doses ontstond steeds van den beginne af aan vertraging.

De ademhaling hield altijd eerder op dan de hartslag, gewoonlijk 3 à 4 minuten vroeger.

Dezelfde verschijnselen werden ook waargenomen bij de subcutane injectie bij kikvorschen.

Vermeerdering van urinesecretie werd bij beide konijnen, die de injectie overleefden, niet waargenomen. Een onderzoek op suiker in de urine van een dezer beide dieren viel negatief uit. De urine van het tweede konijn bevatte een geringe hoeveelheid suiker, die afhankelijk bleek te zijn van het gebruikte voedsel. Bij verandering van voedsel verdween de suiker uit de urine.

Steeds werd ook waargenomen de vorming van methaemoglobine, zelfs bij zeer geringe doses vanh et ingespoten nitriet.

Steeds zagen wij krampen optreden, zoowel bij het koudbloedige als het warmbloedige dier. Wij zijn hiermee in overeenstemming met de waarnemingen van Lauder Brunton en in tegenspraak met die van Binz en Masoin.

Wij hebben dus kunnen constateeren :

1°. vorming van methaemoglobine;

2°. daling van den bloeddruk bij konijnen;

3°. paralyse van spier- en zenuwstelsel;

4°. misschien vermindering, zeker geen vermeerdering van het aantal contracties van het geïsoleerde kikvorschhart;

5°. verminderde intensiteit der contracties van het geïsoleerde kikvorschhart;

6°. werking op de ademhaling. Versnelling in den aanvang bij kleine doses, daarna vertraging. Directe vertraging bij groote doses;

7°. het optreden van krampen.

HOOFDSTUK II.

Verslag van de gedane experimenten.

A. Proeven met gedefibrineerd runderbloed.

I. 20 cM³. gedefibrineerd runderbloed verdund met 40 cM³. physiologische zoutsolutie werden gemengd met 1 tot 10 druppels van een 5 pCt. methylnitramine-oplossing.

Bij alle mengsels ontstond methaemoglobine en werd de kleurstof van de bloedlichaampjes opgelost.

Dit bleek afhankelijk te zijn van de sterk zure reactie van de oplossing.

II. *a.* Zes even groote fleschjes werden gevuld met 20 cM³. bloed, verdund met 40 cM³. zoutsolutie van 0.7 pCt., waarbij gevoegd werden 50, 100, 200, 300, 500 mgr. methylnitramine in 5 pCt. oplossing geneutraliseerd door natronloog. Het zesde fleschje diende voor de controle-proef. Bij alle fleschjes werd zooveel

zoutsolutie gevoegd dat de hoeveelheid vloeistof in allen gelijk is.

Na twee dagen zien de op den bodem afgezette bloedlichaampjes van de controle-vloeistof zwart. In de fleschjes, waarbij 50 mgr. en 100 mgr. methylnitramine gevoegd is, wordt het bezinksel rooder. Bij 200 mgr. en 300 mgr. is het helder rood en bij 500 mgr. weder zwart. Alle bezinksels geven de methaemoglobine streep, maar in zeer ongelijke sterkte.

b. Een even groot aantal fleschjes met dezelfde hoeveelheden van een 5 pCt. oplossing van nitris natricus geven toenemende hoeveelheid methaemoglobine te zien met bezonken zwarte bloedlichaampjes.

Waarschijnlijk was het resultaat van de proef met methylnitramire-oplossing toe te schrijven aan niet voldoende neutraliseering van de oplossing.

III. Zeer zorgvuldig geneutraliseerde 5 % oplossing van methylnitramine wordt weder gemengd met de zelfde hoeveelheden bloed met zoutsolutie.

De proefjes bestonden uit:

I zonder methyl-nitramine ter contrôle. II 100 mgr. III 200 mgr. IV 300 mgr. V 400 mgr. VI 450 mgr. VII 500 mgr. methylnitramine.

De hoeveelheid van 450 mgr. wordt ingevoegd,

omdat bij de vorige proef bleek, dat er tusschen 400 mgr. en 500 mgr. een verschil in werking bestond. Steeds werd gezorgd dat de hoeveelheid vloeistof in alle fleschjes gelijk was.

Na 24 uur zijn de bezonken bloedlichaampjes bij I zwart, bij II zwartrood, bij III, IV en V toenemend rood, bij VI en VII helder rood.

Na driemaal 24 uur is de kleur van het bezinksel hetzelfde gebleven, terwijl bij I de bloedkleurstof voor een groot deel is opgelost. Bij VI en VII is de bovenstaande vloeistof helder en ongekleurd. De hoeveelheid opgeloste bloedkleurstof neemt van II — V regelmatig af.

Na viermaal 24 uur is het aanzien het zelfde. Bij I, II, III en IV bevindt zich een bij elk volgend nommer afnemende laag schimmel op de vloeistof, terwijl V, VI en VII volstrekt geen schimmel vertoonen. De vier eerstgenoemde stinken, de drie laatsten zijn reukeloos.

De roode bloedlichaampjes vertoonen in dikke laag alleen de haemoglobinestreep. In zeer dunne laag de oxyhaemoglobinestreep. Bij III—VII de oxyhaemoglobinestreep ook in dikke laag.

Het bezinksel van I—VII is afnemend in hoogte, bij I het hoogst. Microscopisch blijken de roode

bloedlichaampjes bij I gezwollen te zijn, die van VII zijn kleiner dan normaal.

De geneutraliseerde methylnitramine-oplossing schijnt dus zuurstof te kunnen behouden in de bloedkleurstof, misschien zuurstof te kunnen afstaan en dus een oxydeerende werking te hebben.

IV. Bij dezelfde hoeveelheden bloedmengsel wordt gevoegd $^1/_{10}$ cM³. — $^2/_{10}$ — $^3/_{10}$ — $^1/_2$ en 1 cM³. *nitromethaan* als zoodanig. Deze vloeistof zinkt op den bodem. Den volgenden dag blijkt de vloeistof in alle fleschjes opgeloste bloedkleurstof te bevatten in toenemende hoeveelheid van I—VI. Het serum is donkerrood, het bezinksel zwart rood. Methaemoglobine blijkt in alle fleschjes gevormd te zijn.

V. Wederom werden dezelfde hoeveelheden bloedmengsel gemengd met 100 — 200 — 300 — 400 — en 500 mgr. nitris natricus en met dezelfde hoeveelheden *natriummethylnitramine*, beide in 5 pCt. oplossing in 0.7 pCt. zoutsolutie.

Steeds werd zooveel zoutsolutie toegevoegd, dat de hoeveelheid vloeistof in alle fleschjes even groot is. Na 24 uur is er weinig verandering. De bezonken bloedlichaampjes van de mengsels met natriummethylnitramine

zijn rood. Het serum is helder en bevat een zeer zwakke bloedstreep en de serumstreep. Bij de mengsels met nitris natricus zijn de bezonken bloedlichaampjes zwart.

Na driemaal 24 uur is er nog weinig verandering. De bezonken bloedlichaampjes van natriummethylnitramine zijn rood, doch niet zoo helderrood als bij de proef met geneutraliseerde methylnitramine-oplossing. De bloedlichaampjes van de nitris natricus-oplossing vertoonen spectroscopisch zeer duidelijk de methaemoglobine streep. Die van de natriummethylnitramine-oplossing *niet* of misschien uiterst zwak.

B. Subcutane injectie bij kikvorschen.

I. Bij twee kikvorschen, ieder van 37 gram, wordt ingespoten in de dorsale lymphzak, respectievelijk 1 gram pro K.G. en 200 mgr. pro K.G. dier nitris natricus in 5% solutie.

A. 1 GR. PRO K.G. DIER.			B. 200 MGR. PRO K.G. DIER.		
3.50	injectie.		3.50	injectie.	
3.55	de kikvorsch laat zich op den rug leggen; ademhaling 20 in 15 seconden.		3.55	het dier is normaal; ademhaling 20.	
4.—	ademhaling	15.	4.	ademhaling	20.
4.5	„	15.	4.5	„	18.
4.10	„	13; dieper en stootsgewijs.	4.10	„	19; het dier wordt trager.
4.15	„	13.	4.15	„	28.
4.20	„	14.	4.20	„	27.
4.25	„	14; lichte krampen.	4.25	„	20.
4.30	„	14; krampen, paralyse.	4.30	„	18.
4.35	„	13; paralyse.	4.35	„	21.
4.40	„	13 „	4.40	„	20.
4.45	„	12 „	4.45	„	19.
			4.50	„	20.

A.

4.50 ademhaling 10; paralyse, onregelmatig.

4.55 „ 10.

5.— „ 10.

5.5 „ 9.

5,7 „ 7.

5.10 „ 7.

5.15 „ 7.

5.20 dood.

Het bloed bevat methaemoglobine.

B.

4.55 ademhaling 21; de kikvorsch springt weg, hoewel traag.

5.— „ 20.

5.5 „ 20.

5.10 „ 19.

5.15 „ 21.

Den volgenden morgen wordt de kikvorsch bijna geheel paralytisch gevonden met zeer trage ademhaling.

Bij kloppen op de tafel ontstaan krampen in romp en extremiteiten. Dood in den loop van den dag.

II. Bij twee andere kikvorschen worden nogmaals dezelfde hoeveelheden 5% nitris natricus oplossing ingespoten.

A.

KIKVORSCH VAN 25,5 GRAM, 1 GRAM PRO K.G. DIER.

3.— uur injectie.

3.10 ademhaling 23 in 15 seconden. Het dier blijft op den rug liggen.

3.13 ademhaling 20; lichte krampen in de achterpooten.

B.

KIKVORSCH VAN 20 GRAM, 200 MGR. PRO K.G. DIER.

3.— uur injectie.

3.10 ademhaling 20; niets bijzonders.

A.	B.
3.15 ademhaling 16; krampen, paralyse.	3.15 ademhaling 21; niets bijzonders.
3.25 „ 16; dieper en stootsgewijs.	3.25 „ 20.
3.40 ademhaling 17; dieper en stootsgewijs.	
3.45 „ 16; zeer onregelmatig, nu eens diep dan oppervlakkig.	3.45 „ 21; het dier wordt trager.
4.— „ 18 idem.	4.— „ 24
4.15 „ 15	4.15 „ 20
4.25 „ 10	4.25 „ 19
Den volgenden morgen wordt de kikvorsch dood gevonden	Den volgenden morgen is de kikvorsch normaal.

III. Een kikvorsch van 26.5 gram wordt ingespoten met een 5% oplossing van natriummethylnitramine, 1 gram pro K.G. dier.

3.10 injectie.

3.15 niets bijzonders, ademhaling 20.

3.20 „ „ „ 18.

3.25 de kikvorsch laat zich op den rug leggen, ademhaling 15, onregelmatig.

3.30 lichte krampen in de pooten, ademhaling 10, het dier zwelt op en is benauwd.

3.45 krampachtig benauwde ademhaling 12, met misschien verminderde reflexprikkelbaarheid.

4.— .toestand dezelfde, ademhaling 15.

4.15 benauwdheid wordt minder, ademhaling 18. Den volgenden morgen is de kikvorsch weder normaal en even levendig als voor de injectie.

Een tweede proef met dezelfde dosis geeft hetzelfde resultaat. Het dier vertoont na korten tijd vertraging van de ademhaling, benauwdheid met verminderde levendigheid om na eenige uren weer geheel bij te komen.

C. Doorstrooming van het geisoleerde kikvorschhart met nitris natricus- en natriummethylnitramine-houdend bloed.

Onder het debiet van het hart verstaan wij het aantal cM³. bloed, dat in 10 contracties door het hart wordt uitgedreven; onder druk: de hoogte waartoe één hartcontractie de bloedkolom in de glazen buis van het toestel opdrijft.

I. $^1/_{1000}$ nitris natricus in 1 deel gedefibrineerd runderbloed (1 dag oud), 2 deelen 0.7 pCt. zoutsolutie.

Dadelijk bij het mengen wordt methaemoglobine gevormd; het bloed wordt zwart. Temperatuur 16°.

4.5 norm. bloed stroomt door.

4.10 10 hartcontracties in 23 sec., debiet 2.2 cM³, druk 60 cM.

4.15 10 „ „ 20 „ „ 2.2 „ „ 70 „

4.25 10 „ [1]) „ 32 „ „ 1.8 „ „ 50 „

4.30 10 „ [1]) „ 70 „ „ 2.5 „ „ 70 „

Met $^1/_{1000}$ nitris natricus vergiftigd bloed wordt door het hart gevoerd. Het hartje wordt door het bloed donker gekleurd.

4.40 10 contracties in 60 sec., debiet 2 cM³, druk 55 cM.

4.45 10 „ „ 45 „ „ 1.8 „ „ 53 „

[1]) Onregelmatig.

4.50 10 contracties in 46 sec., debiet 1.8 cM³., druk 50 cM.
4.55 10 „ „ 42 „ „ 2 „ „ 55 „
5.— 10 „ „ 63 „ „ 2 „ „ 57 „
5.10 10 „ „ 47 „ „ 2 „ „ 55 „
5.15 10 „ „ 42 „ „ 2 „ „ 60 „

Normaal bloed vervangt het vergiftigde. Doorgestroomd is 84 cM³. van het mengsel.

5.25 10 contracties in 35 sec., debiet 2.5 cM³., druk 70 cM.
5.30 10 „ „ 35 „ „ 2.5 „ „ 75 „
5.35 10 „ „ 35 „ „ 2.5 „ „ 70 „

II. $^1/_{500}$ nitris natricus in hetzelfde bloedmengsel (het bloed is versch). Vorming van methaemoglobine bij menging. Temperatuur 15°.

4.10 normaal bloed.
4.15 10 contracties in 180 sec., debiet 1.5 cM³., druk 55 cM.
4.30 10 „ „ 60 „ „ 2.5 „ „ 70 „
4.35 met $^1/_{500}$ nitris natricus vergiftigd bloed wordt door het hart gevoerd. Het hart wordt donker.
4.40 10 contracties in 60 sec., debiet 1.8 cM³., druk 45 cM.
4.45 10 „ „ 70 „ [1]) „ 1.5 „ „ 50 „
4.50 10 „ „ 115 „ [1]) „ 1.6 „ „ 45 „

[1]) Onregelmatig.

4.55 10 contracties in 45 sec.[1]), debiet 1.8 cM³., druk 50 cM.
5.— 10 „ „ 90 „ [2]), „ 1.6 „ „ 40 „
5.5 normaal bloed vervangt het vergiftigde. Doorgestroomd is 40 cM³. van het mengsel.
5.10 10 contracties in 40 sec., debiet 2,4 cM³., druk 65 cM.
5.20 10 „ „ 37 „ „ 2.4 „ „ 60 „
5.30 10 „ „ 35 „ „ 2.2 „ „ 55 „

III. $^1/_{500}$ nitris natricus in hetzelfde bloedmengsel (versch bloed). Vorming van methaemoglobine bij menging. Temperatuur 15.5°.

3.35 normaal bloed.
3.40 10 contracties in 35 sec, debiet 2 cM³., druk 60 cM.
3.45 10 „ „ 38 „ „ 2 „ „ 60 „
3.55 10 „ „ 60 „ [2]) „ 2 „ „ 60 „
4.— met $^1/_{500}$ nitris natricus vergiftigd bloed stroomt door. Het hart wordt donker gekleurd.
4.5 10 contracties in 60 sec., debiet 1.4 cM³., druk 15 cM.
4.15 10 „ „ 60 „ „ 0.8 „ „ 10 „
4.25 10 „ „ 65 „ „ 1 „ „ 10 „
4.35 10 „ „ 35 „ „ 1 „ „ 10 „
4.45 10 „ „ 35 „ „ 1 „ „ 10 „

[1]) Regelmatig.
[2]) Onregelmatig.

Normaal bloed vervangt het vergiftigde. Doorgestroomd is 46 M³. van het mengsel.

4.50 10 contracties in 30 sec., debiet 2.4 cM³., druk 50 cM.
4.55 10 „ „ 25 „ „ 1.8 „ „ 45 „
5.15 10 „ „ 30 „ „ 2 „ „ 40 „

IV. $^1/_{1000}$ natriummethylnitramine in hetzelfde bloedmengsel.

3.30 normaal bloed.
3.35 10 contracties in 38 sec., debiet 1.8 cM³., druk 60 cM.
3.50 10 „ „ 28 „ „ 1.5 „ „ 55 „

Met $^1/_{1000}$ natriummethylnitramine vergiftigd bloed stroomt door.

3.55 10 contracties in 28 sec., debiet 1.5 cM³., druk 55 cM.
4.— 10 „ „ 30 „ „ 1.5 „ „ 55 „
4.12 10 „ „ 30 „ „ 1.5 „ „ 60 „
4.14 10 „ „ 30 „ „ 1.6 „ „ 60 „
4.25 10 „ „ 35 „ „ 1.6 „ „ 60 „
4.30 10 „ „ 35 „ „ 1.5 „ „ 55 „
4.35 10 „ „ 35 „ „ 1.5 „ „ 55 „
4.40 10 „ „ 35 „ „ 1.5 „ „ 53 „
4.45 10 „ „ 35 „ „ 1.4 „ „ 50 „

Normaal bloed vervangt het vergiftigde. Doorgestroomd is 120 cM³.

4.50 10 contracties in 33 sec., debiet 1.4 cM³., druk 47 cM.
5.— 10 „ „ 33 „ „ 0.5 „ „ 15 „

Gedurende 15 minuten ververscht met normaal bloed zonder resultaat. De werking blijft zeer gering.

V. $^1/_{500}$ natriummethylnitramine in hetzelfde bloedmengsel (bloed van één dag oud). Temperatuur 14°.

4.55 normaal bloed.
5.— 10 contracties in 35 sec., debiet 2.— cM³., druk 55 cM.
5.10 10 „ „ 55 „ „ 1.— „ „ 40 „
5.15 10 „ „ 35 „ [1]) „ 1.— „ „ 45 „
5.20 10 „ „ 40 „ „ 1.— „ „ 40 „
5.25 met $^1/_{500}$ natriummethylnitramine vergiftigd bloed stroomt door.
5.30 10 contracties in 50 sec., debiet 1.— cM³., druk 40 cM.
5.35 10 „ „ 38 „ „ 1.2 „ „ 45 „
5.40 10 „ „ 40 „ „ 1.3 „ „ 45 „
5.45 10 „ „ 38 „ „ 1.4 „ „ 45 „
5.50 10 „ „ 37 „ „ 1.4 „ „ 45 „

Normaal bloed vervangt het vergiftigde. Doorgestroomd is 40 cM³.

[1]) Onregelmatig.

VI. $^1/_{500}$ natriummethylnitramine in hetzelfde bloedmengsel (bloed van een dag oud). Temperatuur 15°.

4.5 normaal bloed.

4.10 10 contracties in 48 sec., debiet 2.4 cM³., druk 60 cM.

4.15 10 „ „ 25 „ „ 2.4 „ „ 60 „

4 25 10 „ „ 35 „ „ 2.3 „ „ 60 „

4.30. Met $^1/_{500}$ natriummethylnitramine vergiftigd bloed stroomt door.

4.35 10 contracties in 25 sec., debiet 1.6 cM³., druk 35 cM.

4.40 10 „ „ 35 „ „ 1.8 „ „ 35 „

4.45 10 „ „ 35 „ „ 1.8 „ „ 40 „

4.50 10 contracties in 40 sec., debiet 1.8 cM³., druk 38 cM.

5.— 10 „ „ 40 „ „ 1.7 „ „ 40 „

Normaal bloed vervangt het vergiftigde. Doorgestroomd is 77 cM³.

D. Intraveneuse injectie bij konijnen.

I. Injectie in de vena jugularis van 25 cM³. van een 5 % nitris natricus oplossing in 0.7 % zoutsolutie bij een konijn van 2300 gr. De bloedsdruk wordt gemeten door een manometer in de carotis. De ademhaling wordt geregistreerd door een pelotte op den buik van het dier. De oplossing van nitris natricus vloeit uit een buret, zooveel mogelijk gelijkmatig en zeer langzaam in de vena. In 20 minuten zijn de 25 cM³. ingeloopen.

4.15 ingevloeid 0.0 cM³. van de opl.; bloeddruk 120.
4.25 „ 8.2 „ „ „ „ „ 105.
4.27 . . . . . „ 100.
4.28 . . . . . „ 90; krampen.
4.28⁵ ingevloeid 15.1 cM³. van de opl.; „ 110 „
4.29 . . . . . „ 130 „
4.30 . . . . . „ 130; krampen, de reflexen behouden.
4.31 . . . . . „ 140; krampen, de reflexen behouden, pupillen wijd, reageeren niet op licht.
4.32 ingevloeid 20.5 cM³. van de opl.; „ 130; pupillen als voren, reflexen verminderd.

4.33 . . . . . bloeddruk 125.

4.34 . . . . . „ 100; pupillen zeer wijd, reflexen verdwenen, ademhaling houdt op.

4.34^5 . . . . . „ 70; pols gaat door.

4.35 ingevloeid 25.0 cM^3. van de opl.; „ 50—60; nu en dan een enkele oppervlakkige ademhaling.

4.35^5 . . . . . „ 30.

4.36 . . . . . „ 20.

4.37 . . . . . „ 10.

4.38 . . . . . „ 5; dood.

Het bloed uit het hart bevat methaemoglobine.

II. Konijn van 2200 gram. Injectie van 25 gram 5% nitris natricus oplossing in de vena jugularis.

3.17 ingevloeid 0.0 cM^3., bloeddruk 130.

3.18 „ 2.2 „ „ 120.

3.19 „ 3.7 „ „ 110, ademhaling 13 in 15 sec.

3.19^5 „ 4.7 „ „ 105, ademhaling, oppervlakkig, regelmatig.

3.20 „ 5 2 „ „ 100.

3.21 ingevloeid 5.8 cM³. bloeddruk 95, ademhaling 11; reflexen behouden.

3.22 „ 6.9 „ „ 90, pupillen normaal.

3.23 „ 7.2 „ „ 80.

3.24 . . . . . 85; krampen.

3.25 ingevloeid 13.7 „ „ 105; sterke krampen.

3.26 „ 15.8 „ „ 135 „ „ ; reflexen normaal.

3.27 „ 21.6 „ „ 120. Het konijn schreeuwt.

3.27⁵ „ 23.7 „ „ 60. De reflexen verdwenen, ademhaling staat stil, pupillen zeer wijd.

3.28 „ 24.2 „ „ 30

3.29 „ 25 „ „ 10 Dood

Het bloed uit het hart bevat methaemoglobine.

III. Konijn van 2500 gram. Injectie van 25 gram 2 % nitris natricus oplossing.

3.56 ingevloeid 0 cM³, bloeddruk 140.

3.57 „ 1.1 „ „ 130.

3.58⁵ „ 2.7 „ „ 130.

3.59 „ 3.7 „ „ 125.

3.59⁵ „ 5.2 „ „ 120.

4. „ 6.2 „ „ 118.

4.0[5] ingevloeid 7.2 cM[3]., bloeddruk 115.

4.1 „ 10.2 „ „ 112.

4.2 „ 13.2 „ „ 100.

4.3 „ 100 – 120; krampen.

4.4 „ 18.2 „ „ 90.

4.4[5] „ 21 „ „ 80.

4.5 „ 24.5 „ „ 80.

4.5[5] „ 25 „ „ 70.

4.6[5] . . . . . „ 75.

4.7 . . . . . „ 80.

4.8 . . . . . „ 90

4.9 . . . . . „ 100

4.10 . . . . . „ 90 – 100; krampen.

4.10[5] . . . . . „ 100 „

4.11[5] . . . . . „ 115 „

4.12 . . . . . „ 120 „ ; de reflexen verdwenen.

4.13 . . . . . „ 120; ademhaling staat stil.

4.14 . . . . . „ 80

4.14[5] . . . . . „ 60

4.15 . . . . . „ 30

4.16 . . . . . „ 15

4.18 dood.

Het bloed uit het hart bevat methaemoglobine.

IV. Konijn van 2075 gram. Injectie van 20 gram van een 5pCt. oplossing van natriummethylnitramine in 0.7 pCt. zoutsolutie.

4.31 ingevloeid 0 cM³., bloeddruk 135
4.32 . . . . . „ „ 130
4.33 ingevloeid 2.9 „ „ 130
4.34 „ 3.9 „ „ 130
4.34⁵ . . . . . „ 150; lichte krampen
4.35 ingevloeid 6.9 „ „ 130.
4.35⁵ . . . . . „ 150; lichte krampen.
4.36 ingevloeid 11.7 „ „ 150 „ „
4.36⁵ „ 12.3 „ „ 140; reflexen normaal.
4.37 „ 13.4 „ „ 135.
4.37 „ 14.6 „ „ 135.
4.38 „ 15.5 „ „ 150; lichte krampen.
4.39 „ 16.9 „ „ 135.
4.40 „ 20 „ „ 145 „ „ „ reflexen normaal.
4.41 . . . . . „ 130.
4.42 . . . . . „ 130.
4.43 . . . . . „ 130.
4.48 . . . . . „ 130.
4.50 . . . . . „ 128.
4.52 . . . . . „ 128.

Het konijn blijft na het ophouden der injectie (4.40) rustig liggen en vertoont niets bijzonders.

Den volgenden dag bevat de urine eiwit, weinig bloed en enkele cylinders. Het konijn eet minder goed. Na twee dagen is het dier geheel hersteld.

HOOFDSTUK III.

Gevolgtrekkingen uit de genomen proeven.

Uit deze verschillende onder A, B, C en D vermelde proeven en nog vele anderen, die dezelfde resultaten gaven, blijkt ten duidelijkste dat er volstrekt geen overeenkomst in werking is tusschen natriummethylnitramine en nitris natricus, terwijl de eenige proef, die wij namen met nitromethaan wel overeenkomst toont met de werking van nitris natricus maar niet met die van natriummethylnitramine.

1e. De proeven met bloed toonden duidelijk een vorming van methaemoglobine bij de toevoeging van nitris natricus en nitromethaan in elke hoeveelheid, terwijl zelfs groote doses natriummethylnitramine geen methaemoglobine deden ontstaan.

2e. De kikvorschen, ingespoten met nitris natricus in groote doses (1 gram pro Kilogram dier), gaan in enkele uren ten gronde, na spoedige paralyse van

spier- en zenuwstelsel, terwijl de ademhaling voortdurend langzamer wordt.

Bij geringe doses (200 mgr. pr. K.G. dier) wordt eerst een versnelling van de ademhaling waargenomen, die daarna op één hoogte blijft. Bij het eenige dier, dat bij deze dosis stierf, werden 24 uur na de inspuiting dezelfde verschijnselen waargenomen van paralyse en zeer vertraagde ademhaling als na groote doses.

Groote doses natriummethylnitramine (1 gr. pr. K.G. dier) hadden eveneens een vertraging van de ademhaling ten gevolge, maar zonder verschijnselen van paralyse, terwijl de dieren geregeld in enkele uren herstelden.

3e. Op het geisoleerde kikvorschhart had nitris natricus oplossing een zeer bepaalde werking. Bij alle proeven werd geconstateerd: een vermindering van het debiet van het hart en een belangrijke vermindering van de hoogte, waartoe het hart het bloed bij één contractie bracht.

Daarentegen had de oplossing van natriummethylnitramine op de werking van het hart geen invloed. Van vermindering van het debiet van het hart is geen sprake, evenmin van vermindering van druk. Alleen de laatst beschreven proef zou eenige overeenkomst toonen met de resultaten van de proeven met natrium-

nitriet maar zooals boven gezegd is, vertoonen de hartjes zooveel individueele verschillen dat een enkele afwijking van de anders constant waargenomen verschijnselen geen gewicht in de schaal mag leggen.

4e. De konijnen, bij wie nitris natricus intraveneus werd ingebracht, toonden steeds een belangrijke daling van den bloeddruk, die later weer steeg. Constant werden krampen waargenomen en stierven de dieren na de injectie, terwijl het bloed methaemoglobine bevatte.

Bij de injectie van natriummethylnitramine kwamen eveneens lichte krampen voor. Maar daling van den bloeddruk vertoonde zich daarbij niet; integendeel steeg de bloeddruk tijdens de krampen. Na verwijdering van de canule hielden de krampen op en bleef het dier stil liggen zonder iets bijzonders te vertoonen. Behoudens lichte prikkelingsverschijnselen van den kant van de nieren was het konijn den volgenden dag geheel hersteld.

Natriummethylnitramine is maar éénmaal intraveneus ingebracht, omdat de proef zeer duidelijk aantoonde dat de werking er van geen enkele overeenkomst aanbood met die na de injectie van nitris natricus.

Reeds in de inleiding wezen wij op Schadow's onderzoek omtrent de physiologische werking van nitropentaan.

Hij kwam tot de conclusie dat het een geheel indifferente stof moet heeten, behoudens het optreden van epileptiforme krampen. De krampen zijn waarschijnlijk afhankelijk van de koolwaterstof en niet van de nitrogroep in het nitropentaan. Proeven met bloed zijn door SCHADOW niet genomen.

Ten aanzien van het scheikundig vraagstuk, dat mij aanleiding gaf tot dit onderzoek, is mijn slotsom de volgende:

Daar de physiologische werking van natriummethylnitramine geen overeenstemming met die van natriumnitriet vertoont, levert ons onderzoek geen bevestiging van de theorie van HANTZSCH (zie boven pag. 7).

Natriummethylnitramine is, voor zoover ons onderzoek strekt, een indifferent lichaam, evenals nitropentaan.

De constitutie-formule van methylnitramine met de groep NO_2 (de formule van FRANCHIMONT, zie boven pag. 5) stemt beter overeen met de uitkomsten van ons onderzoek dan de formule met de groep OH.

Natuurlijk is deze conclusie slechts een kleine bijdrage tot de oplossing van een moeilijk chemisch vraagstuk, dat, zooals ook weder uit het onlangs verschenen artikel van BRÜHL (zie boven pag. 12) blcek, uit zeer vele gezichtspunten moet beschouwd worden.

STELLINGEN.

I.

Het resultaat van proeven met het geïsoleerde, vrij kloppende kikvorschhart is eerst betrouwbaar, wanneer experimenten, met vele harten genomen, eenzelfde uitkomst geven.

II

Hoewel de Schleich'sche locaalanaesthesie bij operaties uit een theoretisch oogpunt het meest is aan te bevelen, zullen algemeene narcosen in de meerderheid van de gevallen aangewezen blijven.

III

De aethernarcose is te verkiezen boven de chloroformnarcose.

IV.

Elke langdurige narcose late men voorafgaan door een subcutane morphine-injectie.

V.

Infantiele invaginaties behandele men met laparotomie binnen 48 uur na het ontstaan.

VI.

De rationeele behandeling van de recidiveerende appendicitis bestaat in de operatieve verwijdering van den appendix.

VII.

Als aetiologisch moment voor tabes dorsalis is syphilis van ondergeschikt belang.

VIII.

Maagcarcinoom is een chirurgische ziekte.

IX.

Carcinoomcachexie is afhankelijk van intoxicatie.

X.

Het is wenschelijk met het opereeren van scheelzien te wachten tot de patient een leeftijd heeft bereikt, waarop oefeningen in het binoculair zien uitvoerbaar zijn.

XI.

Men gaat te ver, wanneer men uit het feit, dat mensch en dier zonder maag gezond kunnen zijn, afleidt, dat het maagsap een onnoodig product is.

XII.

De Prochownick'sche dieetkuur is aan te bevelen als middel tot verkleining van de vrucht in utero door regeling van de voeding der moeder.

XIII.

Een verbod van vivisectie zou een ramp zijn voor de menschheid.

XIV.

Het instellen van een raad van discipline met wettelijke bevoegdheid, zooals bij de Balie bestaat, zou ook voor de medici wenschelijk zijn.

XV.

De Nederlandsche voorschriften over de opleiding van doctoren in de geneeskunde lijden aan de fout, dat gerekend wordt op studenten met een aanleg en een arbeidsvermogen boven de middelmaat.